Product Information Leaflet for Aciclovir Labatec® i.v. 250 mg

French Version

Aciclovir Labatec® i.v.

Composition

Principe actif: Aciclovirum ut Acicloviri natricum (Praeparatio cryodesiccata).

Excipients: Aucun.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Poudre pour solution pour perfusion. Flacon perforable à 250 mg d'Aciclovir.

Indications/Possibilités d'emploi

Infections dues à des virus Herpes simplex 1 et 2

Infections de la peau et des muqueuses, notamment primo-infection et récidives d'herpès génital et d'herpès labial;

encéphalite à virus Herpes simplex;

prévention des infections à virus Herpes simplex chez les patients immunodéprimés;

suppression des infections récidivantes à Herpes simplex (notamment herpès génital) chez les patients immunocompétents quand les autres traitements sont insuffisamment efficaces et que ces infections provoquent des troubles fréquents et prolongés;

kératite à virus Herpes simplex;

Herpes simplex du nouveau-né; pour les infections herpétiques graves (c'est-à-dire les infections disséminées), l'efficacité n'a été étudiée que sur un petit nombre de patients et en outre l'équivalence avec la vidarabine n'est pas démontrée.

Infections à virus herpétique varicelle-zona

Zona (entreprendre le traitement aussi tôt que possible, c'est-à-dire dans les 72 heures), chez les patients immunocompétents mais surtout chez les patients immunodéprimés, dans les formes disséminées et en cas de zona ophtalmique.

Pour l'instant, il n'est pas parfaitement prouvé que le traitement a un effet favorable sur la névralgie post-zostérienne.

Transplantation de moelle osseuse allogénique

On utilise Aciclovir Labatec pour la prophylaxie des infections à CMV en cas de transplantation de moelle osseuse allogénique quand les patients sont séropositifs pour le CMV ou chez les patients séronégatifs mais dont le donneur est séropositif. Le traitement préventif commence 5 jours avant la transplantation et s'achève le jour 30. Si on découvre ultérieurement du CMV dans le sang, il faut rapidement instaurer un traitement par une substance active contre le CMV (par exemple le ganciclovir).

Posologie/Mode d'emploi

Perfuser la dose nécessaire par voie intraveineuse, lentement, en l'espace d'une heure.

Le traitement dure habituellement 5 jours, mais sa durée dépend essentiellement de l'état du patient et du résultat du traitement.

Le traitement de l'encéphalite herpétique et des infections à herpes simplex du nouveau-né dure habituellement 10 jours.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Herpes simplex

5 mg/kg toutes les 8 heures.

Zona

5 mg/kg toutes les 8 heures.

Zona chez les patients immunodéprimés à fonction rénale normale

10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 5 jours et plus.

Encéphalite herpétique

10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours.

Prévention de l'infection à CMV en cas de transplantation de moelle osseuse allogénique

500 mg/m² toutes les 8 heures.

Durée: Commencer le traitement 5 jours avant la transplantation et le poursuivre pendant 30 jours après.

Enfants âgés de 3 mois à 12 ans

Herpes simplex

250 mg/m² toutes les 8 heures.

Infection à virus varicelle-zona

250 mg/m² toutes les 8 heures.

Varicelle chez les patients immunodéprimés à fonction rénale normale

500 mg/m² toutes les 8 heures.

Encéphalite herpétique

500 mg/m² toutes les 8 heures pendant 10 jours.

Transplantation de moelle osseuse allogénique (enfants >2 ans)

Labatec - Pharma S.A.
31, Rue du Cardinal Journet, 1217 – Meyrin, Genève

500 mg/m² toutes les 8 heures, en commençant 5 jours avant la transplantation et en poursuivant jusqu'à 30 jours après.

Les rares données disponibles permettent de supposer que les enfants de plus de 2 ans qui requièrent une transplantation de moelle osseuse doivent recevoir la même dose que les adultes pour la prévention de l'infection à CMV.

Nouveau-nés

En cas d'infection néonatale à Herpes simplex, il faut administrer Aciclovir Labatec à raison de 10 mg/kg toutes les 8 heures. Il faut ajuster la dose selon l'âge, en tenant compte de la diminution de la clairance.

Patients âgés

Chez le patient âgé, il faut tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en conséquence (cf. «Posologie en cas d'insuffisance rénale»). Veiller à assurer un apport liquidien suffisant.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

La prudence est de rigueur lors de l'administration parentérale d'Aciclovir chez les insuffisants rénaux. Veiller à assurer un apport liquidien suffisant.

Les ajustements posologiques suivants sont recommandés:

Clearance de la créatinine	**Posologie i.v.**
>50 mL	Dose usuelle, toutes les 8 h (5 ou 10 mg/kg ou 500 mg/m²)
25 – 50 mL/min	Dose usuelle, toutes les 12 h
10 – 25 mL/min	Dose usuelle, toutes les 24 h
0 (anurie) – 10 mL/min	La moitié de la dose usuelle, toutes les 24 h
Sous hémodialyse	La moitié de la dose usuelle, toutes les 24 h et après la dialyse

Préparation de la solution pour perfusion

Comme les flacons perforables ne contiennent pas de conservateur, il faut respecter l'asepsie lors de la reconstitution de la solution d'Aciclovir Labatec et de la dilution par d'autres solutions pour perfusion; ces manipulations doivent de préférence être effectuées immédiatement avant l'emploi et il faut jeter toute solution reconstituée qui n'a pas été utilisée.

Reconstitution de la solution d'Aciclovir Labatec

Dissoudre la poudre lyophilisée d'Aciclovir dans 10 mL d'eau pour préparations injectables ou de solution de NaCl à 0,9%. 1 mL de la solution ainsi obtenue contient 25 mg d'Aciclovir. Pour l'administration, on peut soit perfuser cette solution à l'aide d'une pompe à perfusion en l'espace d'une heure (pas plus vite!) soit la diluer avec une solution pour perfusion.

Dilution par d'autres solutions pour perfusion

A cet effet, on peut utiliser les solutions suivantes:

soluté de NaCl à 0,45% ou 0,9%;

soluté de NaCl à 0,18% + glucose à 4%;

soluté de NaCl à 0,45% + glucose à 2,5%;

soluté de Hartmann (soluté de lactate pour perfusion).

Il ne faut pas utiliser de liquides biologiques ou colloïdaux (sang, solutions contenant des protéines).

Lors de la dilution, il faut respecter les règles suivantes:

Pour les ***adultes***, il faut ajouter la quantité nécessaire d'Aciclovir à au moins 50 mL de liquide. On peut ajouter des doses de 250 à 500 mg dans 100 mL de soluté pour perfusion. Si la dose est plus forte, il faut préparer une deuxième perfusion ou augmenter le volume de liquide.

Pour les ***enfants et nouveau-nés***, chez lesquels la dose peut être égale ou inférieure à 100 mg, il faut ajouter 4 mL d'Aciclovir dissous (100 mg d'Aciclovir) à 20 mL de soluté pour perfusion.

Après l'adjonction d'Aciclovir Labatec, il faut bien agiter le soluté pour perfusion. Si la dilution est effectuée correctement, la concentration d'Aciclovir ne dépasse pas 5 mg/mL (0,5%).

Conservée à température ambiante (entre 15 et 25 °C), la solution pour perfusion reste stable pendant 8 heures au maximum (stabilité physico-chimique).

S'il apparaît un trouble ou une cristallisation avant ou pendant la perfusion, il ne faut pas utiliser la solution pour perfusion.

Contre-indications

L'usage d'Aciclovir Labatec est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à l'Aciclovir et au valAciclovir.

Mises en garde et précautions

Utilisation en cas d'insuffisance rénale et chez les patients âgés: l'Aciclovir est éliminé par voie rénale, la posologie doit donc être réduite chez les patients insuffisants rénaux (cf. «Posologie/Mode d'emploi»). La probabilité de troubles de la fonction rénale est majorée chez les patients âgés, une réduction posologique peut donc s'avérer nécessaire dans ce groupe de patients. Aussi bien les insuffisants rénaux que les patients âgés sont exposés à un risque accru de troubles neurologiques; par conséquent, ils seront surveillés étroitement pour déceler les signes de ces effets indésirables. Dans les cas rapportés, les troubles étaient généralement réversibles après l'arrêt du traitement (cf. «Effets indésirables»).

S'il faut perfuser des doses fortes d'Aciclovir Labatec, par exemple en raison d'une encéphalite herpétique, il faut surveiller la fonction rénale, surtout chez les patients déshydratés.

Le pH de la solution d'Aciclovir Labatec pour perfusion est d'environ 11; il ne faut donc pas l'ingérer.

Etant donné que l'herpès génital est une maladie sexuellement transmissible, il faut dire aux patientes et patients d'éviter tout contact sexuel tant que des lésions visibles persistent.

Interactions

L'Aciclovir est essentiellement excrété sous forme inchangée par voie rénale, par sécrétion tubulaire active. Les médicaments administrés en même temps et qui sont soumis au même mécanisme, peuvent provoquer une augmentation des taux plasmatiques d'Aciclovir. Par ce mécanisme, le probénécide et la cimétidine provoquent une augmentation de l'ASC de l'Aciclovir et une diminution de sa clairance rénale. Cependant, du fait que la marge thérapeutique de l'Aciclovir est large, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients qui reçoivent Aciclovir Labatec par voie intraveineuse, il faut être prudent lors de l'administration concomitante de médicaments éliminés selon le même mécanisme, car les taux plasmatiques de l'un ou des deux médicaments ou de leurs métabolites risquent d'augmenter. Lors

Labatec - Pharma S.A.
31, Rue du Cardinal Journet, 1217 – Meyrin, Genève

de l'administration simultanée d'Aciclovir et de mycophénolate mofétil, un immunosuppresseur utilisé lors des transplantations, on a constaté une augmentation de l'ASC de l'Aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil.

Il faut également être prudent (et surveiller la fonction rénale) lorsque l'Aciclovir Labatec est administré par voie intraveineuse en même temps que des médicaments qui influent sur d'autres aspects de la fonction rénale (par exemple ciclosporine et tacrolimus).

Grossesse/Allaitement

Grossesse

On a consigné, dans un registre des grossesses, les informations relatives aux enfants issus de femmes traitées par l'Aciclovir (informations relevées chez des volontaires). On n'a pas constaté d'augmentation du nombre d'anomalies congénitales et d'anomalies spécifiques, comparativement à la population générale. Parmi 1082 naissances, on a observé 28 malformations qui n'ont, semble-t-il, aucun caractère bien systématisé et aucune cause commune. Néanmoins, pendant la grossesse, le traitement intraveineux et oral n'est indiqué qu'en cas de nécessité impérieuse (voir aussi «Données précliniques»).

Fertilité

Pour l'instant, il n'existe pas d'informations concernant l'influence d'Aciclovir Labatec intraveineux sur la fertilité féminine.

Chez des hommes présentant un nombre normal de spermatozoïdes, l'administration orale chronique d'Aciclovir n'a pas eu de retentissement cliniquement notable sur le nombre, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes.

Allaitement

Après l'administration orale de 200 mg 5 fois par jour, on a trouvé, dans le lait maternel, des concentrations d'Aciclovir qui représentaient 0,6 à 4,1 fois le taux plasmatique. De telles concentrations exposeraient le nourrisson à une dose allant jusqu'à 0,3 mg/kg par jour. Pour cette raison il ne faut pas allaiter pendant un traitement par Aciclovir Labatec.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aciclovir Labatec est généralement utilisé chez des patients hospitalisés.

On n'a pas mené d'études concernant l'effet d'Aciclovir Labatec sur l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines.

Compte tenu des effets secondaires d'Aciclovir Labatec sur le système nerveux central, une perturbation de l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machines ne peut pas être exclue.

Effets indésirables

Les effets indésirables observés sont classés de la façon suivante, en fonction de leur fréquence: Très souvent (≥1/10), souvent (≥1/100, <1/10), occasionnellement (≥1/1'000; <1/100), rarement (≥1/10'000, <1/1'000) et très rarement (<1/10'000).

Sang et système lymphoïde

Occasionnellement: Diminution des paramètres hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie).

Réactions systémiques d'hypersensibilité

Très rarement: Anaphylaxie engageant le pronostic vital, fièvre, oedème de Quincke.

Troubles psychiatriques et perturbations du système nerveux

Très rarement: Céphalées, vertiges, agitation, confusion mentale, tremblement, ataxie, dysarthrie, hallucinations, symptômes psychotiques, convulsions, somnolence, encéphalopathie (y compris encéphalopathie toxique), coma.

En dehors de très rares cas mortels, ces phénomènes ont le plus souvent été réversibles et ont généralement été observés chez les patients insuffisants rénaux ou présentant d'autres facteurs prédisposant, p.ex. âge avancé sans insuffisance rénale préexistante. Pour le traitement, la dialyse a souvent été efficace.

Vaisseaux

Souvent: Phlébite.

Appareil respiratoire

Très rarement: Dyspnée.

Appareil gastro-intestinal

Souvent: Nausées, vomissements.

Très rarement: Diarrhée, douleurs abdominales.

Foie et bile

Souvent: Augmentation réversible du taux des enzymes hépatiques.

Très rarement: Augmentation réversible du taux de bilirubine, ictère, hépatite.

Peau et tissu sous-cutané

Souvent: Prurit, urticaire, éruption cutanée (y compris photosensibilisation).

Très rarement: Alopécie diffuse.

Reins et voies urinaires

Souvent: Augmentation de l'urée et de la créatininémie.

On suppose qu'il existe une relation entre augmentation rapide de l'urée et de la créatininémie, d'une part, et les concentrations plasmatiques maximales ainsi que l'état d'hydratation du patient, d'autre part (voir aussi «Surdosage»). Pour éviter ce phénomène, il ne faut pas injecter le médicament en bolus, mais en perfusion lente, en l'espace d'une heure.

Très rarement: Perturbations de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, douleurs rénales.

Il faut veiller à assurer un apport liquidien suffisant. Une dégradation de la fonction rénale répond généralement rapidement à la réhydratation du patient et/ou à une réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement. Cependant, exceptionnellement, il peut se développer une insuffisance rénale aiguë.

Labatec - Pharma S.A.
31, Rue du Cardinal Journet, 1217 – Meyrin, Genève

Les douleurs rénales peuvent être associées à une insuffisance rénale.

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Très rarement: Fatigue, réactions inflammatoires locales.

Après la perfusion accidentelle d'Aciclovir Labatec dans le tissu extravasculaire, on a noté des réactions inflammatoires locales graves qui, dans quelques cas, ont conduit à une destruction de la peau.

Surdosage

Après des surdosages en Aciclovir administré par voie intraveineuse, on a constaté une augmentation du taux sérique de créatinine et de l'urée, avec ensuite une insuffisance rénale. Après des surdosages, on a décrit des réactions neurologiques, y compris confusion mentale, hallucinations, états d'agitation, crises convulsives et coma.

Traitement: Il faut soigneusement surveiller les patients pour dépister les signes de toxicité. L'hémodialyse améliore significativement l'élimination de l'Aciclovir à partir du sang si bien qu'en cas de surdosage en Aciclovir, on peut envisager le recours à l'hémodialyse comme possibilité de traitement.

Propriétés/Effets

Code ATC: J05AB01

Mécanisme d'action

L'Aciclovir est une substance antivirale qui, *in vitro* et *in vivo*, exerce un effet inhibiteur sur les virus Herpes simplex (HSV) de type 1 et 2, et sur les virus varicelle-zona (VZV).

En culture cellulaire, l'activité antivirale de l'Aciclovir est maximale contre le HSV 1; viennent ensuite, par ordre décroissant de l'effet, le HSV 2 et le VZV. L'effet inhibiteur de l'Aciclovir sur le HSV 1, le HSV 2 et le VZV est très sélectif. Comme l'Aciclovir n'utilise pratiquement pas comme substrat la thymidine-kinase (TK) des cellules normales, non infectées, sa toxicité sur la cellule hôte est faible. Par contre, la TK codée par le HSV ou le VZV transforme l'Aciclovir en monophosphate d'Aciclovir, un analogue des nucléosides, lequel est transformé en diphosphate et finalement en triphosphate, sous l'effet d'enzymes cellulaires. Le triphosphate d'Aciclovir interfère avec l'ADN-polymérase virale et empêche la réplication de l'ADN viral, de sorte qu'après incorporation dans l'ADN viral la chaîne est interrompue.

Des utilisations prolongées et répétées d'Aciclovir chez des patients gravement immunodéprimés peuvent faire apparaître des souches virales de sensibilité réduite, qui ne répondent plus au traitement par l'Aciclovir. Le plus souvent, les isolats cliniques de sensibilité réduite présentent un déficit relatif en TK virale, mais on a aussi trouvé des souches avec modification de la TK virale ou de l'ADN-polymérase virale. Des souches moins sensibles à l'Aciclovir peuvent également se développer *in vitro* lors de l'exposition d'isolats de HSV à l'Aciclovir. La relation entre la sensibilité des isolats d'HSV déterminée *in vitro* et la réponse clinique au traitement par l'Aciclovir n'est pas claire. C'est pourquoi, quand il existe des lésions actives, il est important d'éviter tout contact susceptible de favoriser une transmission du virus.

Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre après la perfusion de doses de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg et 15 mg/kg d'Aciclovir, pendant une heure toutes les huit heures sont les suivantes: C_{max} 5,1 µg/mL, 9,8 µg/mL, 20,7 µg/mL et 23,6 µg/mL et C_{min}, mesurée 7 heures plus tard: 0,5 µg/mL, 0,7 µg/mL, 2,3 µg/mL et 2,0 µg/mL.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (de 9% à 33%) et il n'y a pas lieu de craindre des interactions par supplantation. La concentration dans le liquide céphalorachidien atteint environ 50% du taux plasmatique et la concentration dans les vésicules des efflorescences cutanées herpétiques est à peu près égale à la concentration plasmatique. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est en moyenne de 48 l/1,73 m² chez l'adulte et de 28,8 l/1,73 m² chez le nouveau-né. L'Aciclovir traverse le placenta et passe également dans le lait maternel.

Les concentrations dans le lait maternel sont plus élevées que les concentrations enregistrées au même moment dans le plasma maternel (voir aussi «Grossesse/Allaitement»).

La DE_{50} moyenne est estimée à 0,1 µg/mL pour le HSV et 1 µg/mL pour le VZV.

Métabolisme/Elimination

Le seul métabolite important de l'Aciclovir est la 9-carboxyméthoxyméthyl-guanine, qui représente environ 10 à 15% de la quantité excrétée dans les urines.

Après administration intraveineuse d'Aciclovir, la demi-vie est d'environ 2,9 heures chez l'adulte. La majeure partie de l'Aciclovir est excrétée sous forme inchangée par voie rénale. Comme la clairance rénale de l'Aciclovir est nettement plus importante que la clairance de la créatinine, l'excrétion rénale du médicament repose certainement non seulement sur une filtration glomérulaire, mais aussi sur une sécrétion tubulaire.

L'élimination extra-rénale est de 10% (Q_0 = 0,1) et la clairance corporelle totale de 260 ± 81 mL/min/1,73 m².

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez des enfants de plus d'un an, on a trouvé des valeurs de C_{max} et de C_{min} comparables à celles de l'adulte, après l'administration de doses de 250 mg/m² au lieu de 5 mg/kg et de 500 mg/m² au lieu de 10 mg/kg.

Entre l'âge de 1 an et l'âge de 17 ans, la demi-vie moyenne est de 2,5 heures.

Chez des nouveau-nés (0–3 mois) traités toutes les huit heures par une perfusion de 10 mg/kg administrée en l'espace d'une heure, on a trouvé une C_{max} de 13,8 µg/mL et une C_{min} de 2,3 µg/mL. La demi-vie était de 3,8 heures.

En principe, la demi-vie $t_{½}$ dépend du degré de maturité des mécanismes régissant l'excrétion rénale. Ce degré de maturité est lui-même fonction de l'âge gestationnel, de l'âge chronologique et du poids.

Chez le nouveau-né à terme, la clairance corporelle totale est en moyenne d'environ un tiers de celle des adultes.

Labatec - Pharma S.A.
31, Rue du Cardinal Journet, 1217 – Meyrin, Genève

Chez *les patients âgés*, la clairance corporelle totale diminue en fonction de l'âge, parallèlement à la diminution de la clairance de la créatinine, mais sans modification notable de la demi-vie.

En cas d'insuffisance rénale chronique, la demi-vie est de 19,5 heures; pendant une hémodialyse, elle est de 5,7 heures. Pendant la dialyse, le taux plasmatique d'Aciclovir diminue d'environ 60%.

Comme l'ont montré des études, ni les paramètres pharmacocinétiques de l'Aciclovir ni ceux de la zidovudine ne se modifient quand ces deux médicaments sont utilisés en même temps ***chez des patients infectés par le VIH.***

Données précliniques

Mutagénicité/Cancérogénicité

Les tests de mutagénicité effectués à ce jour *in vitro* et sur des animaux ne montrent pas de risque génétique pour l'être humain; l'Aciclovir n'est pas cancérogène.

Tératogénicité

Utilisé par voie systémique chez des lapins, rats et souris dans des tests standard universellement admis, l'Aciclovir n'a eu aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Dans un test non standardisé effectué chez des rates, on a observé des malformations foetales, mais uniquement après l'administration sous-cutanée de doses très fortes, toxiques pour la mère. La signification clinique de cette observation n'est pas encore établie.

Remarques particulières

Incompatibilités

Il faut utiliserAciclovir Labatec i.v. dans les solutés pour perfusion susmentionnés (voir «Préparation de la solution pour perfusion») et à la concentration indiquée. Il ne faut pas utiliser de liquides biologiques ou colloïdaux (sang, solutions contenant des protéines).

Conservation

Ce médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Remarques concernant le stockage

Conserver les flacons perforables à température ambiante (15-25 °C) et hors de portée des enfants.

Etant donné que les flacons perforables ne contiennent pas de conservateur, il faut préparer la solution reconstituée d'Aciclovir Labatec immédiatement avant l'emploi. Toute solution reconstituée inutilisée doit être jetée. La solution diluée avec un autre soluté pour perfusion reste stable pendant 8 heures au maximum à température ambiante (15–25 °C) (stabilité physico-chimique).

Numéro d'autorisation

60325 (Swissmedic).

Présentation

Aciclovir Labatec i.v. poudre pour solution pour perfusion à 250 mg : flacons perforables 5 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Novembre 2009

Labatec - Pharma S.A.
31, Rue du Cardinal Journet, 1217 – Meyrin, Genève